

Assessment of sunitinib-induced toxicities and clinical outcomes based on therapeutic drug monitoring of sunitinib for patients with renal cell carcinoma.

著者	野田 哲史
発行年	2015-09-09
その他の言語のタイトル	腎細胞がん患者におけるスニチニブ血中濃度モニタリングに基づく副作用・有効性の評価 ジン サイボウ ガン カンジャ ニ オケル スニチニブ ケッチュウ ノウド モニタリング ニ モトズク フクサヨウ ユウコウセイ ノ ヒョウカ
URL	http://hdl.handle.net/10422/11033

氏 名 野田 哲史

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 博 士 甲第736号

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第4条第1項該当

学 位 授 与 年 月 日 平成27年 9月 9日

学 位 論 文 題 目 Assessment of sunitinib-induced toxicities and clinical outcomes based on
therapeutic drug monitoring of sunitinib for patients with renal cell carcinoma.

(腎細胞がん患者におけるスニチニブ血中濃度モニタリングに基づく副
作用・有効性の評価)

審 査 委 員 主査 教授 醍醐 弥太郎

副査 教授 縣 保年

副査 教授 浅井 徹

論文内容要旨

※整理番号	745	氏 名 (ふりがな)	野田 哲史 (のだ さとし)
学位論文題目	Assessment of sunitinib-induced toxicities and clinical outcomes based on therapeutic drug monitoring of sunitinib for patients with renal cell carcinoma (腎細胞がん患者におけるスニチニブ血中濃度モニタリングに基づく副作用・有効性の評価)		
<p>【目的】スニチニブは、進行性腎細胞がん承認された経口分子標的抗がん薬である。用量制限毒性となる重篤な有害事象のために標準投与量での継続が困難となり、減量/中止を余儀なくされる場合が多い。動物実験では血中総スニチニブ濃度(スニチニブと活性代謝物である SU12662 の総和)が、50-100 ng/mL において VEGFR-2 および PDGFR-α のリン酸化が阻害されることが知られている。また海外の第 I 相試験では、総スニチニブ濃度が 100 ng/mL を超えた症例で用量制限毒性が多く認められたと報告されている。しかし、臨床における血中濃度と副作用・効果に関する報告は少ない。そこで本研究では、スニチニブの至適濃度を探索するため、スニチニブの血中濃度と副作用発現の頻度/重篤度、治療成功期間 (TTF)、および無増悪生存期間 (PFS) の関連性についてレトロスペクティブに解析した。またスニチニブの薬物動態に関連する遺伝子多型と血中濃度の関連性も解析した。</p> <p>【方法】2010 年 9 月から 2013 年 3 月までの間で、滋賀医科大学医学部附属病院および滋賀県立成人病センターにおいて、スニチニブを投与され、血中濃度測定の同意を得た腎細胞がん患者 21 名を対象とした。スニチニブは、1 サイクル目は 4 週間投与 2 週間休薬で投与された。スニチニブの血中濃度は、1 サイクル目の定常状態におけるトラフ値を指標とした。スニチニブおよび活性代謝物 SU12662 の血中濃度を、高速液体クロマトグラフィーで測定した。副作用は CTCAE v. 4 により評価した。効果判定は RECIST v1.1 にて評価した。遺伝子解析は、血液から DNA を抽出し、TaqMan[®] PCR 法で解析した。</p> <p>【結果】総スニチニブ濃度の中央値は 91.8 ng/mL (範囲 49.8-205 ng/mL) であった。総スニチニブ濃度と血小板数は、有意な負の相関を示した ($r = -0.53$)。また総スニチニブ濃度は、食欲不振、倦怠感の重篤度と相関した。総スニチニブ濃度が 100 ng/mL 以下(範囲: 49.8-93.5 ng/mL, $n=13$)の患者は、100 ng/mL 以上の患者(範囲: 106-205 ng/mL, $n=8$)と比較して G3 以上の毒性を発現した頻度は低かった (23% vs. 75%)。総スニチニブ濃度が 100 ng/mL 以下の患者における最大腫瘍縮小効果は、partial response が 3 名 (23.1%)、</p>			

(備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2 千字程度でタイプ等で印字すること。

2. ※印の欄には記入しないこと。

stable disease (SD) が 8 名 (61.5%) であった。一方、100 ng/mL 以上の患者では SD が 7 名 (87.5%) であった。また総スニチニブ濃度が 100 ng/mL 以下の患者では TTF および PFS は、100 ng/mL 以上の患者と比較して有意に長かった (TTF 中央値 590 日 vs. 71 日 $p=0.04$ 、PFS 中央値 748 日 vs. 238 日 $p=0.02$)。さらに遺伝子解析の結果、スニチニブの体内動態に関与すると報告されている薬物代謝酵素 CYP3A5、薬物トランスポータ ABCG2、ABCB1 とスニチニブ濃度に関連性を認めなかった。

【考察】スニチニブは腎がん治療のファーストライン治療で使用する薬剤であるが、重篤な毒性が問題となっており、その予測マーカーの解明が喫急の課題であった。本研究の結果、総スニチニブ濃度が 100 ng/mL を超えた患者で、それ以下の患者と比較して、用量制限毒性の発現が高く、服用継続が困難となり、PFS が短縮する傾向が認められた。また、総スニチニブ濃度が 100 ng/mL 以下の患者 (範囲: 49.8-93.5 ng/mL) は、100 ng/mL 以上の患者 (範囲: 106-205 ng/mL) と最大腫瘍効果は同等であり、総スニチニブ濃度が 50-100 ng/mL で十分に抗腫瘍効果を発揮することが示された。したがって、腎がん患者における総スニチニブ濃度の至適濃度は 50-100 ng/mL である可能性が示唆された。

【結論】総スニチニブ濃度が高値であると副作用発現のリスクが高まり、特に 100 ng/mL を超えた場合、スニチニブの継続は困難となることが示された。したがって、スニチニブの血中濃度モニタリングに基づき投与設計することは、副作用を回避して TTF、PFS の延長につながる可能性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	745	氏名	野田 哲史
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体 11 ポイント、600 字以内で作成のこと。)</p> <p>本論文では、経口分子標的抗がん薬であるスニチニブの血中濃度と副作用・効果の関係を明らかにすることを目的として研究を行った。そのため、スニチニブを投与された腎細胞がん患者 21 名を対象として、スニチニブとその活性代謝物 SU12662 の血中濃度を測定し、副作用、奏効率、治療成功期間、無増悪生存期間および全生存期間との関連を解析した。さらにスニチニブの薬物動態に関わる遺伝子多型と血中濃度の関連を解析した。結果、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 総スニチニブ濃度は血小板数と負の相関を示し、食欲不振、倦怠感の重篤度と正の相関を示す。また、血中濃度が 100ng/mL 未満の患者は、これ以上の患者と比較して G3 以上の毒性を発現する頻度は低い。 2) 総スニチニブ濃度が 100ng/mL 未満の患者は、これ以上の患者と比較して奏効率は同等であるが、用量制限毒性の発現は低く、無増悪生存期間が長い傾向が認められる。 3) 腎がん患者における総スニチニブ濃度の至適濃度は 50-100ng/mL と示唆される。 4) スニチニブの薬物動態に関わる遺伝子多型とスニチニブ濃度に関連を認めない。 <p>本論文は、スニチニブの血中濃度と副作用・効果の関係の一端を明らかとし、同薬剤を用いた治療戦略について新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 592 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 27 年 8 月 31 日)</p>			